DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Fevereiro de 2018
Ano 18 - Número 211

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 4, n. 7 (Fevereiro/Março de 2018) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 211

Chamada da Edição

Caros leitores, apresentamos a edição de fevereiro do boletim Dor On Line. Nesta edição continuamos com nossos editoriais de quimiocinas e dor, com um texto sobre a CCL21 e sua implicação em quadros dolorosos. Temos, também, em nossa seção de Divulgação Científica alertas tratando de terapia do sono na osteoartrite; endocanabinoides no desenvolvimento infantil; fibromialgia; um estudo clínico de operações ortopédicas; e a individualização do tratamento farmacológico da dor. Em nossa seção de Ciência e Tecnologia temos alertas tratando da memória a curto prazo e o processamento temporal da dor; diferenças entre nociceptores entre espécies; o papel da metformina na dor neuropática; assim como os mecanismos da alodinia mecânica e térmica e nocicepção em infecções bacterianas. Boa leitura!

Editorial do mês:

Quimiocinas na dor: Sessão VII - CCL21: sinalizador para uma reação em cadeia de neuroimunidade

Mariane Aparecida da Silva Marques*, Marília Pereira da Silva*, Paola Costa Carvalho* e Mani Indiana Funez **

As quimiocinas foram descobertas pela sua capacidade de modular adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária. No entanto, atualmente sabe-se que podem estar envolvidas em outras funções, como o desenvolvimento de linfócitos T e B, maturação de células dendríticas e infecção, por exemplo. Além disso, também podem atuar como sinalizadoras para a microglia, com potencial efeito na dor neuropática. Nesse importante cenário, faz-se relevante o estudo de cada quimiocina mais aprofundadamente. No presente editorial, o enfoque será dado à CCL21.

Sistematicamente, a organização celular de um órgão linfoide é iniciada pelas células estromais e do endotélio vascular, secretando a quimiocina CCL21. As células dendríticas expressam um receptor para CCL21, o CCR7, e são atraídas para o local pela CCL21. Esta tem função homeostática, é mediadora do tráfego de linfócitos T naives (ingênuos) e também tem papel na apresentação e ativação das células T, bem como no recrutamento de linfócitos para tecidos inflamados. A respeito da função homeostática e considerando a CCL21 como ligante crítico do receptor CCR7, achados sugerem que as células dendríticas, mesmo após estímulos nocivos, dependem da CCL21 para a sua maturação. Além disso, a CCL21 possui papel na organização estrutural de órgãos linfoides uma vez que é responsável por atrair as células dendríticas derivadas da medula óssea para formar a zona das células T.

Quando ocorre lesão de tecido nervoso, há direcionamento de células imunes que, por sua vez, estimulam a glia a expressar outras moléculas com papel na neuroimunidade para a sinalização e recrutamento de outras substâncias. Especialmente em quadros de dor neuropática, estudos têm demonstrado aumento na expressão de CCL21 e papel sinalizador com microglia. Essa quimiocina é responsável por resposta quimiotáxica pela microglia e é capaz de ligar e

ativar receptores CCR7 e CXCR3, que também são expressos pela microglia. Como mencionado anteriormente, o principal receptor para CCL21 é o CCR7, não encontrado na microglia em condições basais, porém em situações patológicas como a lesão medular é possível detectar sua expressão. Além disso, após a neutralização da CCL21, a dor relacionada à lesão medular é revertida.

Em modelos de lesão neuronal *in vitro*, pode-se observar regulação e liberação da CCL21 quando neurônios são expostos a altas concentrações de glutamato. Esta por sua vez estimula a liberação dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato, contribuindo assim para resposta tecidual à lesão. Também se verificou que, além da liberação de CCL21 nos corpos celulares de neurônios nociceptivos após lesão da medula espinhal, há liberação distal e ativação de microglia em regiões não lesionadas, demonstrando assim papel autócrino para esta quimiocina.

Assim, quimiocinas como a CCL21 são armazenadas em vesículas nos corpos celulares e transportadas através dos axônios da raiz dorsal para o corno da medula espinhal quando há lesão neuronial. Neste cenário medeiam a comunicação entre neurônios lesionados e a microglia, contribuindo para a dor neuropática.

Referências:

- Biber K, Boddeke E. Neuronal CC chemokines: the distinct roles of CCL21 and CCL2 in neuropathic pain. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014;8.
- Britschgi M, Favre S, Luther S. CCL21 is sufficient to mediate DC migration, maturation and function in the

absence of CCL19. European Journal of Immunology. 2010;40(5):1266-1271.
- Hulsebosch C, Hains B, Crown E, Carlton S. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. Brain Research Reviews. 2009;60(1):202-213.
- Kopelman A, Girão M, Bonetti T, Carvalho C, da Silva I, Schor E. Analysis of Gene Expression in the Endocervical Epithelium of Women With Deep Endometriosis. Reproductive Sciences. 2016;23(9):1269-1274.
- Murphy K, Travers P, Walport M. Imunobiologia de Janeway. 8th ed. Porto Alegre (RS): Artes Medicas; 2014.
- Palomino D, Marti L. Chemokines and immunity. Einstein (São Paulo). 2015;13(3):469-473.
- Wu J, Stoica B, Luo T, Sabirzhanov B, Zhao Z, Guanciale K et al. Isolated spinal cord contusion in rats induces chronic brain neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive impairment. 2018.

---

* Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB).

** Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília.

1. Terapias comportamentais reduzem a catastrofização da dor

Intervenções psicológicas que visam o sono reduzem a catastrofização da dor em osteoartrite de joelho

Osteoartrite de joelho é uma das formas mais comuns de artrite e afeta milhões de pessoas causando incapacidade e dor. Atualmente, os esforços de tratamento têm sido voltados para os aspectos comportamentais e psicológicos da dor tendo como objetivo a melhora da qualidade de vida do paciente. Na osteoartrite de joelho, a catastrofização, além de ter relação com dor, é um fator de risco para a sua intensificação após a artroplastia de joelho.

Tem sido demonstrado que o sono de má qualidade ou fragmentado (com despertares ao longo da noite) aumenta a sensibilidade à dor e também pode ser influenciado pela sua catastrofização.

No estudo, o objetivo foi utilizar a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I) em pacientes com osteoartrite de joelho e insônia para diminuir os níveis de catastrofização da dor. A amostra foi dividida em dois grupos, em que um grupo recebeu 8 sessões de TCC-I e outro recebeu tratamento controle (dessensibilização comportamental).

Os participantes responderam questionários e também preencheram em um diário eletrônico informações sobre a catastrofização diurna e noturna, sobre o quanto sentiram dor durante o dia e a noite e sobre o tempo que eles permaneceram acordados no meio da noite depois de terem adormecido inicialmente em 5 momentos diferentes (antes da intervenção, no meio do tratamento, no final do tratamento, após 3 e 6 meses do tratamento).

Os escores de catastrofização da dor, diurna e noturna, diminuíram ao longo do tempo ao longo do tratamento e se mantiveram estáveis após o período de 3 e 6 meses em ambos os grupos de intervenção.

Esse achado revela que terapias que visam a melhoria do sono podem ter bons resultados no manejo da dor de pessoas com osteoartrite. Sono de má qualidade pode aumentar a probabilidade de inadaptação à dor.

É preciso ter cautela na generalização desses resultados para outras populações, pois pessoas com osteoartrite de joelho apresentam baixos níveis de catastrofização da dor.

Letícia Menezes Rodrigues

Referência: Lerman, SF, Finan, PH, Smith, MT, Haythornthwaite J A. Psychological interventions that target sleep reduce pain catastrophizing in knee osteoarthritis. Pain. 2017, (158): 2189-2195.

Alerta submetido em 11/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

2. Influência de endocanabinoides no controle da dor após o nascimento

O desenvolvimento infantil e a plasticidade na modulação endocanabinoide do processamento da dor através do crescimento pós-natal

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a relação entre desenvolvimento infantil e plasticidade do sistema endocanabinoide (EC) supra espinal na nocicepção. Por meio de delimitação das mudanças cerebrais em nível molecular e

funcional, tanto em roedores quanto em humanos, tornou-se possível compreender acerca destas modificações.

Através da quantificação de ECs, como a anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG), foram observados níveis aumentados durante o desenvolvimento pós-natal. Em tecidos humanos, observou-se que a sua expressão acontece mais em crianças do que quando comparado com neonatos e adultos.

Quanto aos receptores canabinoides, não foram identificadas mudanças significantes na expressão de CB1 e CB2. No entanto, destaca-se que o GPR55 foi detectado em todas as regiões do experimento. O papel funcional destes demonstra que a ativação de CB1 e CB2 sempre apresenta ação inibitória. Embora a expressão dos componentes EC sofra modificações de acordo com a idade, a modulação da dor destes não apresenta desenvolvimento regulado, assim, os agonistas induzem efeito analgésico e reduzem o comportamento nociceptivo.

O estímulo dos ECs para o tratamento da dor na primeira fase da vida leva a mudanças fisiológicas em seu sistema de sinalização, pois com a ativação do GPR55, tem-se como resposta diminuição do reflexo espinal e elevação do limiar de retirada, por este atuar no Sistema Nervoso Central (SNC), reduzem os níveis de cálcio intracelular, e consequentemente, há o decrescimento da excitabilidade sináptica.

Desta forma, destaca-se que a ativação da GPR55 tem papel antinociceptivo, o que leva a modificações no desenvolvimento das funções fisiológicas do sistema de sinalização EC durante o desenvolvimento pós-natal. Além disto, os dados obtidos pela análise anatômica indicam que a expressão dos ECs sofre refinamento, sendo importante

para a inibição endógena da dor após o nascimento e para a maturação das conexões sinápticas dentro da via de sinalização da dor.

Marília Pereira da Silva

Referência bibliográfica: Kwok CH, Devonshire IM, Imraish A, Greenspon CM, Lockwood S, Fielden C, Cooper A, Woodhams S, Sarmad S, Ortori CA, Barrett DA, Kendall D, Bennett AJ, Chapman V, Hathway GJ. Age-dependent plasticity in endocannabinoid modulation of pain processing through postnatal development. Pain. 2017, 158(11):2222-2232.

Alerta submetido em 11/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

3. Sente dores por todo corpo durante longos períodos? Cuidado!

A fibromialgia afeta cerca de 2,5% da população

Você possui dor crônica generalizada, que se espalha por todo o corpo? Cuidado! Você pode ter fibromialgia, uma síndrome em que a pessoa sente dores por todo o corpo durante longos períodos, com sensibilidade nas articulações, nos músculos, tendões e em outros tecidos moles.

A fibromialgia é uma doença que atinge cerca de 2% da população brasileira, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia. Nos últimos meses, o tema foi bastante debatido por causa da revelação da atriz e humorista Dani Valente de que foi diagnosticada com a doença e, principalmente, pelo cancelamento do show de Lady Gaga na abertura do Rock in Rio 2017 devido a complicações causadas pela doença.

Uma característica singular da fibromialgia é a rigidez matinal e geralmente os pacientes tem dificuldade para localizar a dor. Outro ponto importante é que a doença afeta mais mulheres do que homens na proporção de 9 para 1.

Ressalta-se que os primeiros sintomas principalmente entre 30 e 50 anos de idade e o diagnóstico da fibromialgia é

puramente clínico, não havendo exames complementares que favoreçam sua realização. Predisposição genética e exposição frequente a ambientes e situações estressantes são fatores de risco para a fibromialgia.

Assim como os demais tipos de dores crônicas, a fibromialgia também pode ser ativada por alterações emocionais bruscas, ou por crises de ansiedade e preocupação, levando a exacerbação dos sintomas e da dor.

O tratamento da fibromialgia associa tanto a terapia farmacológica quando a pratica de atividade física.

Assim, fica a dica, sentiu dores que espalham por todo o corpo, com dificuldade de localizar onde dói, sensibilidade nas articulações, nos músculos, tendões e em outros tecidos moles, procure um médico, pois você pode ter fibromialgia!

Dênis Augusto Sant'Anna dos Reis

Referência: da Silveira, MM. Fibromialgia atinge 2,5% da população. [Internet] Disponível em: http://www.bonde.com.br/saude/noticias/fibromialgia-atinge-2-5-da-populacao-454100.html

Alerta submetido em 01/02/2018 e aceito em 01/02/2018.

4. Cirurgia para descompressão subacromial não é mais efetiva que cirurgia placebo para tratamento da dor no ombro

Estudo questiona a indicação deste tipo de cirurgia para pacientes com dor no ombro

A cirurgia de descompressão subacromial é o tipo mais comum para tratamento da dor no ombro, contudo os benefícios entre esse procedimento ou somente fisioterapia ainda eram incertos. Contudo, no final de 2017 esta dúvida foi elucidada. Um estudo cirúrgico realizado no Reino Unido entre 2012 - 2015 com 313 pacientes distribuídos em 3 grupos: descompressão cirúrgica, artroscopia (cirurgia placebo, sem remoção de tecidos) e sem tratamento (grupo controle), observou que não houveram diferenças entre os dois grupos cirúrgicos: descompressão subacromial ou somente a artroscopia. Além disso, ambos os grupos em que foi realizada a cirurgia apresentaram um pequeno beneficio em relação ao grupo de pacientes sem tratamento, as quais não foram clinicamente importantes. Assim, os autores do

estudo sugerem que os médicos devem comunicar seus pacientes que estão em processo de decidir por este tipo de tratamento cirúrgico, uma vez que somente a artroscopia (procedimento cirúrgico placebo) traz os mesmos resultados que o processo de descompressão no espaço subacromial, um procedimento mais invasivo com remoção de esporos ósseos e tecidos moles. Ainda, os resultados explicam o porquê dos pacientes com dores crônicas no ombro apresentarem melhora após a cirurgia de descompressão subacromial. O mecanismo do efeito do tratamento nos pacientes que receberam cirurgia pode ser o resultado de placebo, fisioterapia pós-operatória ou outros fatores. A remoção de esporas ósseas e tecidos macios não conferiu nenhum benefício adicional claro.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Beard DJ, Rees JL, Cook JA, Rombach I, Cooper C, Merritt N, Shirkey BA, Donovan JL, Gwilym S, Savulescu J, Moser J, Gray A, Jepson M, Tracey I, Judge A, Wartolowska K, Carr AJ; CSAW Study Group. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. Lancet. 2018; 391(10118):329-338.

Alerta submetido em 26/01/2018 e aceito em 02/02/2018.

5. Tratamento para dor feito “sobre medida”

Medicamentos com ações individualizadas deverão ser opção de tratamento para a dor no futuro

Os seres humanos são tão individuais e variados como suas impressões digitais. Esta variabilidade muitas vezes não faz diferença em relação à eficácia de certos medicamentos, isto é, um mesmo medicamento age da mesma forma, tem o mesmo efeito em diferentes pessoas. No entanto, esta variação algumas vezes pode apresentar um grande desafio, uma vez que não é de se surpreender que os medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de diversas doenças não tenham a mesma eficácia dentro de um mesmo grupo de pacientes. De fato, pacientes com uma mesma patologia podem responder ou não a um mesmo tratamento, o que pode ser observado nos efeitos adversos que alguns pacientes apresentam ou até mesmo casos de morte, quando o tratamento falha.

Essa variabilidade entre as pessoas pode ser decorrente de pequenas diferenças genéticas ou até mesmo entre os metabólitos encontrados dentro das células. O que os cientistas esperam com uma medicina personalizada é tratar doenças de forma mais eficaz, de acordo com características muito especificas em um subgrupo de pacientes, mas ao mesmo tempo em que as tornam diferentes de outros subgrupos dentro de uma mesma doença. Por exemplo, foi observado que pacientes com dor neuropática podem ser subdivididos em três subgrupos com características distintas: os que apresentam 1) perda sensorial; 2) hiperalgesia térmica ou 3) hiperalgesia mecânica. Se pensarmos que todos têm dor neuropática, poderíamos supor que todos respondessem da mesma forma ao mesmo analgésico. Contudo, nem todos os pacientes com dor neuropática apresentam melhora na dor após o uso de um mesmo medicamento. Hoje, sabendo que dentro desse grupo existem subgrupos, entendemos que o medicamento deve ser mais personalizado, com alvos moleculares específicos, uma vez que os mecanismos envolvidos na perda de sensibilidade, na hiperalgesia térmica ou mecânica são distintos. A descoberta de novos mecanismos envolvidos na sinalização da dor, permite que os pacientes sejam classificados de acordo com as características de como a dor se apresenta, é sentida. Assim, implementar uma terapia individualizada para tratar a dor neuropática, com alvos genéticos e moleculares específicos pode ser algo bastante promissor.

A medicina personalizada já apresenta um grande avanço no tratamento do câncer, sendo possível através de testes genéticos em biopsias o médico decidir a melhor opção de tratamento para o tipo de tumor que expressa alguns genes em especifico.

A informação a nível genético e molecular está se tornando essencial e uma ferramenta que será cada vez mais utilizada para personalizar e melhorar o tratamento de diversas patologias. A ciência evolui a cada dia e provavelmente em um futuro próximo terapias personalizadas estarão disponíveis para o tratamento de diferentes patologias, incluindo os diversos tipos de dor.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Bennett D. Pain medicine gets personal. Lancet Neurol. 2018, (1):15-17.

Alerta submetido em 18/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

6. O papel diferencial de regiões cerebrais na dimensão temporal da dor na memória de curto prazo

Processamento cerebral da dimensão temporal de dor aguda na memória de curto prazo

Poucos estudos abordam os correlatos neurais da memória de curto prazo de intensidade e localização da dor. Portanto, a dimensão temporal da dor permanece incompreensível. Para isto foi realizada uma reprodução atrasada de tarefa para examinar as regiões cerebrais envolvidas na memória de curto prazo de informações temporais.

Os resultados mostraram que o giro frontal inferior, ínsula, e estruturas estriatárias adjacentes, bem como o giro supramarginal, que se estende para operículo parietal (possivelmente SII) e ao córtex somatosensorial primário (SI), são regiões envolvidas no processamento de informações temporais na memória da duração da dor. Enquanto a área motora suplementar bilateral e a rede frontoparietal estão envolvidas no processamento de informações temporais na memória da dinâmica (mudanças na intensidade da dor).

A partir disto, observa-se que houve uma diferença das regiões envolvidas na memória de duração da dor com as envolvidas na dinâmica. O que sugere um papel diferencial das regiões cerebrais, a depender de instruções específicas de tarefa, para a dimensão temporal.

Este estudo apresenta correlatos neurais da memória de aspectos temporais das experiências de dor, sendo o entendimento da memória de curto prazo um passo importante para a compreensão de como essa influencia a representação da dor.

Thaise Loyanne Felix Dias

Referência: Khoshnejad M, Roy M, Martinu K, Chen J-I, Cohen-Adad J, Grondin S, et al. Brain processing of the temporal dimension of acute pain in short-term memory. Pain. 2017, 158(10):2001–11.

Alerta submetido em 27/11/2017 e aceito em 02/02/2018.

7. Diferenças de nociceptores entre roedores e humanos

Correlação entre camundongos e humanos

Um das maiores vantagens evolutivas adquiridas pelos vertebrados é a capacidade de reconhecer e reagir de forma mais elaborada e precisa a estímulos ambientais, permitindo uma maior capacidade de compreensão e adaptação ao ambiente. Essa capacidade é compreendida como sistema somato-sensorial, composto basicamente de diferentes tipos de nervos periféricos dotados da capacidade de reconhecer estímulos de diferentes intensidades (inócuos e não inócuos) e diferentes naturezas (químico, mecânico e térmico – frio e calor). Dentro deste sistema encontramos elementos de extrema importância capazes, então, de reconhecer estímulos nocivos capazes de detectar lesão tecidual (real ou potencial) e estabelecer respostas reflexas a este estimulo. Este evento especifico do sistema somatosensorial é o que nos permite sentir dor.

Apesar de ser reconhecida como um evento exclusivamente negativo, a dor é de vital importância para a sobrevivência e homeostase do individuo. Fisiologicamente, a dor deve durar o tempo necessário e proporcional ao estimulo nocivo, de modo a se resolver com o fim da estimulação ou resolução da situação que a causou. Contudo, em algumas situações

isso não acontece, fazendo com que a dor dure por período muito maior que o necessário, de forma mais intensa, adquirindo características patológicas. Contudo, os mecanismos que levam a alteração de um estado “dor-fisiológica” a um estado “dor-patológica” não são bem conhecidos.

No intuito de desvendar este mistério, muito tem se pesquisado nas ultimas décadas a respeito dos componentes do sistema somatosensorial e, em especifico, nociceptivo. Para isso, pesquisadores têm investido na grande maioria das vezes em modelos animais de dor, bem como no funcionamento do sistema somatosensorial / nociceptivo de roedores (ratos e camundongos) como modelo translacional para o contexto humano. Entretanto, essa abordagem já se mostrou limitada em certos aspectos, pois muitas vezes drogas desenvolvidas em roedores não desencadeiam os mesmos efeitos em humanos durantes testes clinico.

Na tentativa de elucidar essas diferenças e aperfeiçoar o uso de modelos animais em translação a contextos humanos, pesquisadores da Universidade de Heidelberg, Alemanha, desenvolveram o primeiro projeto descrito comparando neurônios nociceptivos de humanos e camundongos. Para isso, foram selecionados neurônios peptidérgicos (positivos para TRKA por hibridização in situ), e comparam a expressão de alguns marcadores moleculares relacionados ao sistema somatosensorial /nociceptivo, como diferentes tipos de canais de sódio sensíveis a voltagem (Nav) e receptores de potencial transitório (TRP), dentre outros. Como resultado, foram encontradas correlações significativamente diferentes de expressão de diferentes proteínas e subpolulações de neurônios.

Por exemplo, nociceptores de camundongos co-expressam em maior intensidade os receptores TrkA/TrkB e TrkA/TrkC do

que humanos, enquanto que nociceptores humanos apresentam quase o dobro de co-expressão entre TrkA/TRPV1. Além disso, esses marcadores também estão diferencialmente expressos de acordo com o tamanho dos neurônios: Aparentemente, a co-expressão de TrkA/TrkB e TrkA/TrkC em camundongos acontece em neurônios com uma superfície de 200 – 100 µm2, enquanto que em humanos essa correlação acontece entre neurônios de 800 – 2000 µm2; nociceptores humanos expressam de forma mais abundante e generalizada as cadeias pesadas de neurofilamento, enquanto que em camundongos esse marcador é expresso de forma mais restrita.

Dessa forma, fica evidente que apesar das muitas similaridades entre esses dois sistemas, humanas e roedor, existem diferenças importantes que devem ser consideradas. Esses, dentre outros motivos, podem explicar a falta de correlação entre eficácia em camundongos e humanos, bem como nas falhas translacionais entre esses dois sistemas.

Mateus Fortes Rossato

Referência: Rostock C, Schrenk-Siemens K, Pohle J, Siemens J. Human vs. Mouse Nociceptors - Similarities and Differences . Neuroscience. 2017. pii: S0306-4522(17)30862-X.

Alerta submetido em 30/01/2018 e aceito em 30/01/2018.

8. Dois coelhos com uma cajadada: como metformina pode controlar os niveis glicemicos e a neuropatia diabética

AMPK regula negativamente TRPA1 em neurônios sensorias primários

Pesquisadores da Universidade de Ciências da Saúde de Hyogo no Japão publicaram um interessante estudo demonstrando um efeito ainda não caracterizado da metformina sobre a dor neuropática diabética. Embora a metformina seja amplamente utilizada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, não existiam mecanismos propostos para seu efeito terapêutico na dor neuropática desvinculado ao seu efeito antidiabético. Neste estudo Wang et al. demonstraram que a ativação da quinase AMPK (5 AMP-*activated protein kinase*), um dos alvos da metformina para controle do metabolismo celular, especificamente em

neurônios, pode controlar a dor neuropática pela modulação da atividade do receptor TRPA1. Os autores inicialmente observaram que o pré-tratamento de neurônios in vitro com metformina reduzia as correntes de cátions induzida pela ativação de TRPA1. Este efeito também foi associado a redução da quantidade de receptores TRPA1 na membrana das celular após o tratamento com metformina. Não obstante, o tratamento de camundongos diabéticos com metformina também reduziu a hiperalgesia gerada pela neuropatia diabética nestes animais, bom como outros ativadores da enzima AMPK. Este estudo descreve uma via inexplorada de controle da hiperalgesia, e que pode ser estendida a outros tipos dores, além de fornecer um possível mecanismo para o efeito anti-hiperalgésico observado em pacientes que fazer uso da metformina.

Rangel Leal Silva

Referência: Shenglan Wang, Kimiko Kobayashi, Yoko Kogure, Hiroki Yamanaka, Satoshi Yamamoto,Hideshi Yagi, Koichi Noguchi, Yi Dai. Negative Regulation of TRPA1 by AMP-activated Protein Kinase in Primary Sensory Neurons as a Potential Mechanism of Painful Diabetic Neuropathy . Diabetes Publish Ahead of Print, published online October 12, 2017.

Alerta submetido em 05/02/2018 e aceito em 06/02/2018.

9. Desvendando os caminhos da dor neuropática

Diferenças entre os mecanismos envolvidos na alodinia mecânica e ao frio

Sempre que estudamos, na pesquisa básica, os mecanismos relacionados à dor neuropática, buscamos avaliar dois aspectos principais: a alodinia mecânica e a alodinia ao frio. Alguns receptores, mediadores ou vias de sinalização estão envolvidos em um ou outro, ou ainda podem afetar os dois. A diferença no perfil de alodinia nos guia a investigar mecanismos específicos relacionados ao alvo estudado. Mas o que exatamente difere entre a alodinia mecânica e ao frio?

Sabemos que algumas fibras respondem apenas a estímulos frios, outras apenas a mecânicos, e outras aos dois. Além disso, temos receptores responsáveis pelo reconhecimento de estímulos específicos. Um trabalho publicado recentemente acrescentou dados importantes nessa reflexão.

Cobos e colaboradores mostraram que durante a dor neuropática induzida pela lesão mecânica do nervo (modelo experimental de SNI), a alodinia mecânica está mais relacionada à participação do sistema imune, enquanto que a alodinia ao frio mais diretamente ligada a mecanismos

neuronais diretos. Isso não quer dizer, no entanto, que sejam características exclusivas. Assim como no quadro geral da fisiopatologia da neuropatia, a alodinia – tanto mecânica como ao frio – pode ser gerada por ambos os sinais: imunes/inflamatórios ou neuronais diretos. O que o trabalho sugere é que a alodinia mecânica tem mais influência do sistema imune do que a alodinia ao frio. Embora bem publicado, o trabalho é simples e deixa alguns pontos em aberto, mas certamente nos leva a pensar mais uma vez sobre o assunto...

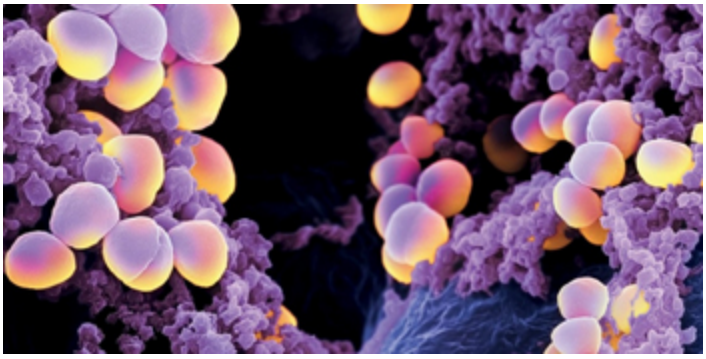
Andreza Urba de Quadros

Referência: Cobos EJ, Nickerson CA, Gao F, Chandran V, Bravo-Caparrós I, González-Cano R, Riva P, Andrews NA, Latremoliere A, Seehus CR, Perazzoli G, Nieto FR, Joller N, Painter MW, Ma CHE, Omura T, Chesler EJ, Geschwind DH, Coppola G, Rangachari M, Woolf CJ, Costigan M. Mechanistic Differences in Neuropathic Pain Modalities Revealed by Correlating Behavior with Global Expression Profiling. Cell Rep. 2018; 22(5):1301-1312.

Alerta submetido em 05/02/2018 e aceito em 06/02/2018.

10. QX-314 bloqueia a nocicepção induzida por bactérias vivas resistentes à meticilina

Staphylococcus aureus induz nocicepção por meio de toxinas formadoras de poro e ativação de TRPV1 neuronal que é silenciada por QX-314



A característica de muitas infecções bacterianas é a dor. Mas os mecanismos subjacentes à dor durante a invasão de patógenos vivos não está completamente compreendida. Dessa forma neste trabalho foi mostrado os principais mecanismos moleculares associados a dor produzida durante a infecção por Staphylococcus aureus resistente ao antibiótico meticilina (MRSA). Os pesquisadores encontraram, que após a infecção de camundongos com

cepas de S. aureus (MRSA), os animais apresentaram intensa dor espontânea e esse comportamento foi depende do fator determinante de virulência agr (gene regulador acessório) e produção de toxinas formadoras de poros bacterianos (PFTs). Além disso, o canal catiônico TRPV1, mediou hiperalgesia ao calor após a infecção, de forma distintaX da formação de poros observada no comportamento de dor espontânea. Três classes de PFTs: alfa-hemolisina (Hla), fenol solúvel modulinas (PSMs) e a leucocidina HlgAB induziram aumento na atividade neuronal in vitro e produziram dor espontânea, quando injetada na pata de animais selvagens. De forma interessante foi visto que o bloqueador de canais de sódio impermeável à membrana QX-314, produziu bloqueio da atividade neuronal in vivo na presença de PFTs e bloqueou a nocicepção nos animais após a infecção com S. aureus ou após a injeção de PFTs. Assim os autores hipotetizaram que os poros formados nos neurônios podem permitir a entrada de QX-314 em nociceptores, que bloqueiam a atividade neuronal, sendo o efeito mais pronunciando do que lidocaína ou ibuprofeno, dois tratamentos analgésicos clínicos amplamente utilizados. Em conclusão, este estudo define vários fatores críticos de mecanismos de dor durante infecções induzida por bactérias MRSA. Dessa forma, QX-314 pode ser uma estratégia analgésica eficaz para silenciar dor espontânea, hiperalgesia térmica e mecânica durante infecção.

Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Blake KJ, Baral P, Voisin T, Lubkin A, Pinho-Ribeiro FA, Adams KL, Roberson DP, Ma YC, Otto M, Woolf CJ, Torres VJ, Chiu IM. Staphylococcus aureus produces pain

through pore-forming toxins and neuronal TRPV1 that is silenced by QX-314.Nat Commun. 2018, 9(1):37.

Alerta submetido em 11/01/2018 e aceito em 02/02/2018.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Ana Carolina Alves Melo de Moura

- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Letícia Menezes Rodrigues
- Lílian Thaís Veras de Carvalho
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Paola Costa Carvalho
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0